Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. F. Heni

Quantitativ-immunologische Serumproteinbestimmungen nach Gelfiltration bei der Insulinallergie einer Nichtdiabetikerin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Thomas Bettray
aus Uedem

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0077

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. F. Heni

Quantitativ-immunologische Serumproteinbestimmungen nach Gelfiltration bei der Insulinallergie einer Nichtdiabetikerin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Thomas Bettray
aus Uedem

1971

Dekan:	Professor Dr.Dr. K. Mayer
I. Berichterstatter:	Professor Dr. P. Göbel
II. Berichterstatter:	Professor Dr. F. Heni

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG · Tübingen

Quantitativ-immunologische Serumproteinbestimmungen nach Gelfiltration bei der Insulinallergie einer Nichtdiabetikerin.

Inhaltsübersicht

		Seite
I.	Einleitung	2
II.	Kasuistik und Methodik	4
	a. Anamnese und Befund	4
	b. Insulinbindungskapazität	10
	c. Elektrophorese	10
	d. Methodik der quantitativ-immunologischen Serumproteinbestimmung nach Gelfiltration	13
III.	Ergebnisse	
	a. Ergebnisse der quantitativen Serumproteinbestimmungen	16
	b. Vergleich der quantitativen Serumproteinbestimmungen mit den mittels Papierelektrophorese aufgetrennten Serumeiweißkörpern	20
IV.	Diskussion	22
V.	Zusammenfassung	25
VI.	Anhang	27
VII.	Literatur	37

I. Einleitung

Bei der Insulinallergie ist eine Reaktion immunkompetenter Lymphocyten mit nachfolgendem Anstieg der Immunglobuline bekannt. Das Insulinmolekül wirkt bei exogener Zufuhr als Antigen, obwohl die Antigenität wegen des geringen Molekulargewichtes und der nur geringen Differenzen der Primärstruktur bei den verschiedenen Spezies nur schwach ausgeprägt ist. Es wird aber heute angenommen, daß Veränderungen der Sekundär- und Tertiärstruktur des Insulinmoleküls bei der Extraktion tierischen Insulins und der Unterschied zwischen Pankreas- und Plasmainsulin die antigene Wirkung bedingen.
Die Insulinallergie wird nach ihrem zeitlichen Ablauf in eine Allergie vom verzögerten Typ und in die Sofortreaktion unterteilt:

1. Die Allergie vom verzögerten Typ (Prototyp: Tuberkulinreaktion), die gewöhnlich der Sofortreaktion vorausgeht, wird durch zellständige Antikörper in Blutleukozyten verursacht. Ihr Maximum manifestiert sich 24 Stunden nach der Injektion von Fremdinsulin, um 1-4 Tage anzuhalten (DEVLIN 1969). Das morphologische Bild ist gekennzeichnet durch Rötung und Infiltration im Bereich der Injektionsstelle. In den Infiltraten sind Lymphocyten und einzelne Eosinophile nachweisbar. FEDERLIN (1966) gelang der Nachweis markierten Insulins in Blutlymphocyten. Zu diesem Zeitpunkt waren noch keine zirkulierenden Antikörper im Serum nachweisbar.

2. Die Insulinallergie vom Soforttyp wird von Antikörpern des Serums hervorgerufen. LOWELL (1942, 1944) unterteilte die humoralen Antikörper erstmals in sogenannte hautsensibilisierende Reagine, die für die Sofortreaktionen verantwortlich sind, und in die für die Insulinunempfindlichkeit maßgeblichen neutralisierenden Antikörper und differenzierte sie nach ihren physikalischen Eigenschaften. Reagine sind Gamma-M- und A-Globuline - "Antikörper der ersten Antwort" - DEVLIN 1966). Zunächst werden vermehrt Gamma-M-Globuline

gebildet, später steigt die Konzentration vor allem der Gamma-A-Globuline an (YAGI et al. 1963). Insulinbindende oder -neutralisierende Antikörper sind Gamma-G-Globuline (HEREMANS und VAERMAN 1962, YAGI et al. 1962, DEVLIN und O'DONOVAN 1966). Die insulinallergische Sofortreaktion manifestiert sich 1o-15 Minuten nach Fremdinsulingabe und zwar entweder lokal an den Injektionsstellen oder generalisiert als Urticaria und anaphylaktische Reaktion mit Quincke-Ödem (Typ I). In seltenen Fällen kommt es bei der Insulinallergie zu Hautveränderungen vom Typ einer Arthus-Reaktion (Typ III) mit Induration, Ödem und Nekrose (KERP et al.1965). Diese Reaktion ist komplementabhängig. Die Angaben in der Literatur über den Zeitpunkt des ersten Auftretens humoraler Antikörper schwanken stark. Im allgemeinen wird eine 2-4-wöchige Zeitspanne bis zu maximaler humoraler Antikörperbildung angenommen. Reagine wurden bis zu 6 Monaten in Patientenseren nachgewiesen (PEIFFER 1969).

Da bisher weder systematische Untersuchungen über die quantitativen Veränderungen der Immunglobuline noch anderer Serumeiweißkörper im Verlaufe der Insulinallergie durchgeführt wurden, hat WIRSCHING in einer parallel laufenden Untersuchung quantitative Veränderungen von 10 Serumproteinen bei der Insulinallergie (Spätreaktion) einer Diabetikerin untersucht. Dabei zeigt sich vor der Ausbildung von Hautinfiltraten an den Spritzstellen im Sinne der verzögerten Allergie nicht nur ein Anstieg der sogenannten Reagine (Gamma-M- und Gamma-A-Globulin), sondern bereits der für den Anstieg der Insulinbindung verantwortlichen Gamma-G-Globuline und $Alpha_2$-Makroglobuline. Während der cutanen Spätallergie übersteigen die Gamma-M-Globuline die $Alpha_2$-Makroglobuline, aber auch Gamma-G-Globulin steigt kräftig an, Gamma-A-Globulin bleibt praktisch gleich. Daneben finden sich teils spezifische-Komplementverbrauch-, teils unspezifische Veränderungen des übrigen untersuchten Serumeiweißspektrums.

In dieser Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob ähnliche Veränderungen der Serumproteine bei der Insulin-

allergie (Sofort- und Spätreaktion) einer Nichtdiabetikerin auftreten. Darüberhinaus soll ein Vergleich der quantitativen Serumproteinbestimmungen mit den mittels Papierelektrophorese aufgetrennten Serumeiweißkörpern durchgeführt werden, da hierüber bisher nur Untersuchungen von COHNEN, ARNOLD und WERNER (1967) im Normalserum vorliegen.

II. Kasuistik und Methodik

a. Anamnese und Befund:
Die 44-jährige, nicht diabetische Patientin I.W. erhielt wegen einer Depression eine unterschwellige Insulinkur (6-24 E Depot-Rinderinsulin / Tag). Eine schon früher aufgetretene allgemeine Allergiebereitschaft war nicht zu eruieren.
Im EKG (Abb.1) erschienen ab dem 3. Tag nach Beginn der Insulinzufuhr Endteilveränderungen mit T-Abflachung in I, II und V_4 sowie leichter plateauartiger Deformierung von T, negatives T in V_2 und Knickbildung von T terminal praecordial in V_3. Diese Veränderungen blieben bis zum Absetzen der Insulintherapie nahezu unverändert bestehen, sie waren am 15. (letzten) Behandlungstag mit zwar positivem T in V_2 aber terminaler Knickbildung von T in V_5 und V_6 eher noch stärker ausgeprägt, um sich später völlig zurückzubilden.
Die am 3. Tag nach Beginn der Insulinzufuhr vorliegenden Laborbefunde (Abb.2) zeigen eine Proteinurie mit 3‰ Esbach und massenhaft Leukozyten im Urinsediment. Die Proteinurie war bis Ende Dezember 1969 noch nachzuweisen, allerdings mit sinkender Tendenz (1‰ bzw. 0,3‰ Esbach); eine Erythrozyturie war am 15. Behandlungstag, also zur Zeit der allergischen Sofortreaktion, deutlich ausgeprägt; der Urin war bakteriologisch kulturell steril. RR 140/90. Keine Ödeme und Retention harnpflichtiger Substanzen. Danach muß man bereits am 3. Tag der Insulinbehandlung eine allergische Myocarditis und Glomerulitis annehmen, die sich nach Absetzen der In-

sulintherapie völlig zurückbildeten. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren betrug zu Anfang der Behandlung 9/17 mm, nach 14 Tagen zum Zeitpunkt des Absetzens der Insulinbehandlung 21/47, später 21/48, um schließlich allmählich zum Ausgangswert abzufallen. Zum Zeitpunkt des Absetzens der Insulinbehandlung lag eine Bluteosinophilie von 11% vor, kein latenter Diabetes.

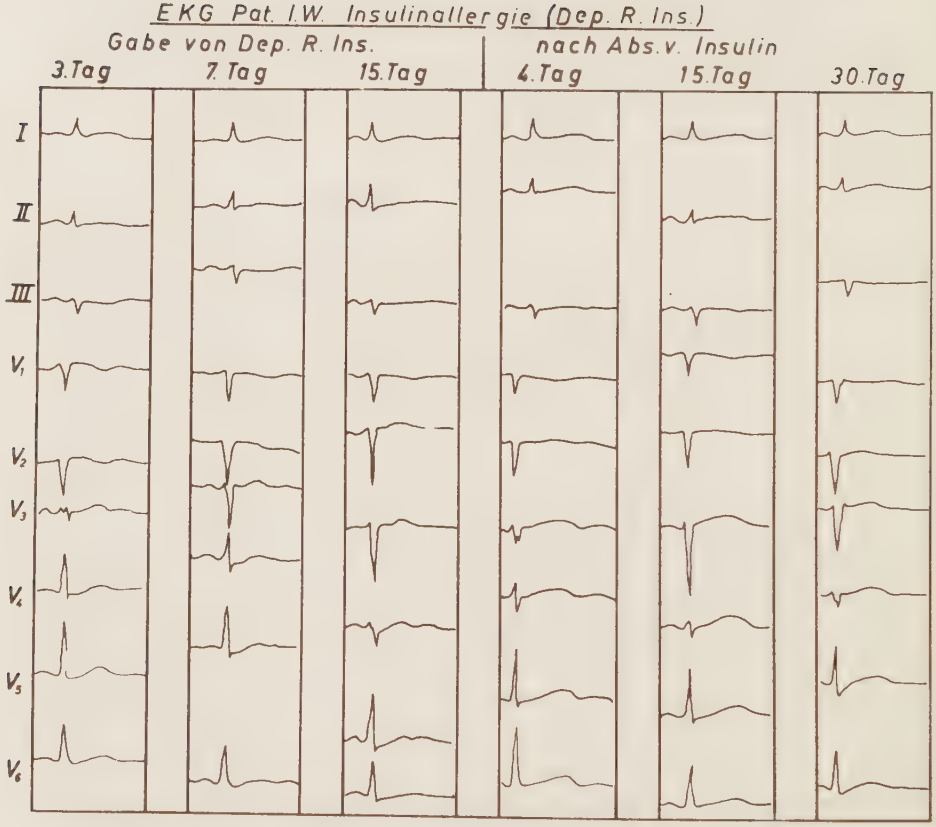


Abb. 1: EKG vom 3. Tag nach Depot-Rinderinsulingabe bis 30. Tag nach Absetzen der Therapie

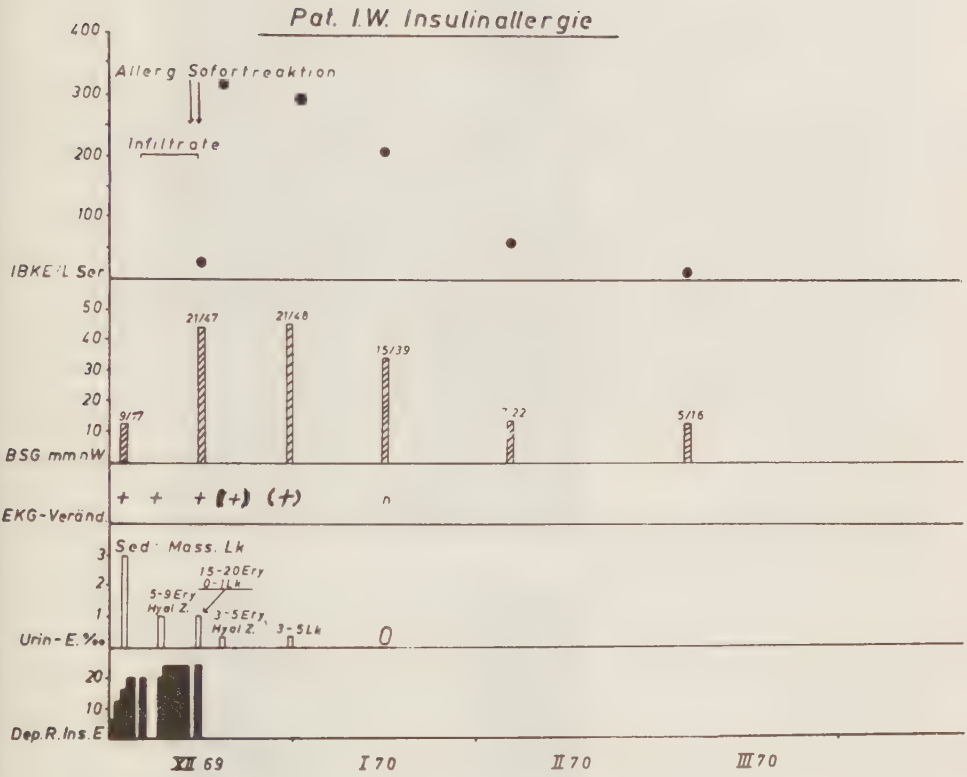


Abb. 2: Krankheitsverlauf vom Dezember 1969 bis März 1970 bei der Insulinallergie der Nichtdiabetikerin I.W. von oben nach unten: allergische Hautreaktionen und Insulinbindungskapazität, BSG, EKG-Veränderungen, Urinbefund und Insulindosis

Allergische Hautreaktionen:
Schon bei den ersten Spritzen im Rahmen der Insulinkur zeigte die Patientin etwa 5 DM-stückgroße rote Flecken an den Injektionsstellen im Sinne einer Sofortreaktion (Abb.3). Ab dem 7. Tag traten Erscheinungen vom Typ der verzögerten Allergie auf. Um die Injektionsstellen zeigte sich zunächst ein weißer Hof von 2 cm Durchmesser, danach ein roter Ring von etwa 2 cm Breite. Der Ring war gegen die Umgebung nicht scharf abgesetzt und auch nicht komplett. Im Verlaufe von etwa 24 Stunden hatte sich an der Injektionsstelle eine Pfennigstückgroße rote Hautinduration ausgebildet (Abb.4). Am 14. Tag sowie am 15. der Insulinbehandlung kam es zur allergischen Sofortreaktion an den Spritzstellen und in Form eines disseminierten, hauptsächlich an den Streckseiten beider Oberschenkel lokalisierten urticariellen Exanthems.

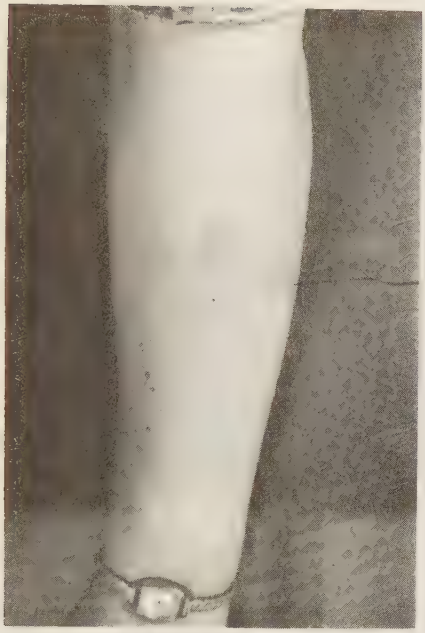


Abb.3: Sofortreaktion
15 min. nach Depot-rinderinsulin
intradermal

Abb.4: Spätreaktion

Abb. 5 zeigt die cutane Sofortreaktion nach Injektion von verschiedenen Alt- und Depotinsulinen (jeweils 0,1 ml einer Insulinverdünnung von 0,01 E in physiologischer NaCl-Lösung).

b. Insulinbindungskapazität (IBK)
Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Bestimmungen der Insulinbindungskapazität (GÖBEL 1968) als Anhaltspunkt für Zeitpunkt und Ausmaß der Bildung neutralisierender Antikörper. Zum Zeitpunkt des Absetzens der Insulinbehandlung betrug die Insulinbindungskapazität 27,16 E/l Serum, um 4 Tage später auf 323,68 E/l Serum anzusteigen. Ab dem 2.1.1970 fallen die Werte kontinuierlich bis zum 4.3.1970 ab, auch am 15.4.1970 läßt sich noch ein geringer Insulinantikörpertiter nachweisen.

c. Elektrophorese
Die Diagramme der Papierelektrophorese zeigen am 4. Tage nach Beendigung der Insulintherapie ein Doppelgammaglobulin (Abb.6) bei insgesamt erhöhten Gammaglobulinwerten, die auch über längere Zeit persistieren, obwohl der Antikörpertiter rückläufig ist (s. III b), noch am 15.4.1970 ist das Gammaglobulin leicht erhöht. Ein Doppelgammaglobulin war zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr nachzuweisen.

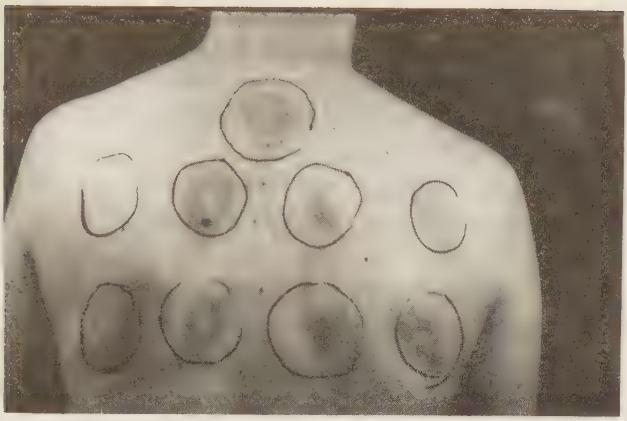


Abb.5: cutane Sofortreaktion nach Injektion von verschiedenen Alt- und Depotinsulinen.
oben: Schweine - Alt - Insulin
1. Reihe von links nach rechts: 0,9%ige Kochsalzlösung, Altinsulin vom Rind, Depotrinderinsulin in neutraler Lösung, Depotrinderinsulin.
2. Reihe: Hg-Insulin vom Rind, Depot-Schweineinsulin in neutraler Lösung, Depot-Insulin vom Schwein und Hg-Insulin (S).

Tabelle 1 Ergebnisse der Bestimmung der Insulinbindungskapazität

15.12.1969	----	27,16	E/l Serum
19.12.1969	----	323,68	" "
2. 1.1970	----	294	" "
15. 1.1970	----	204	" "
6. 2.1970	----	58,8	" "
4 . 3.1970	----	9,24	" "
15. 4.1970	----	11,5	" "

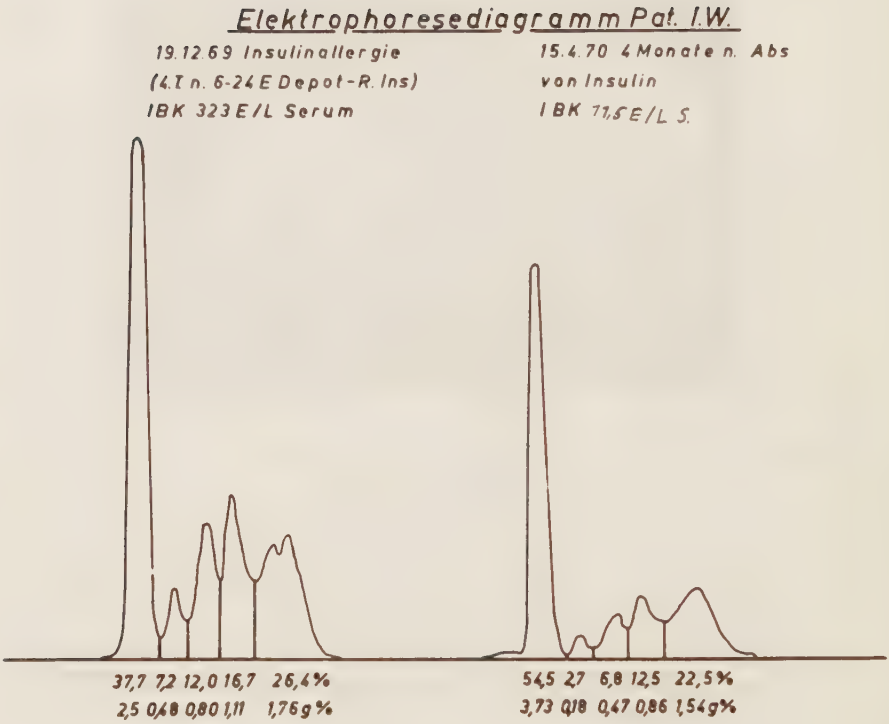


Abb. 6: Elektrophoresediagramm
links 19.12.1969 Insulinallergie
(4 T. nach 6 - 24 E Depot-R-Ins.)
rechts 15. 4.1970 4 Monate nach Absetzen von Insulin

d. Methodik der quantitativ-immunologischen Serumproteinbestimmung nach Gelfiltration.

Zur quantitativ-immunologischen Serumproteinbestimmung wurden jeweils 1 ml Patientenserum mit 10 µg ^{125}J-Rinderinsulin 1 Stunde bei 37°C inkubiert und dann auf eine 2,2 x 60 cm G 200-Sephadex-Säule mit einer 5 mm dicken Abschlußschicht von grobem Sephadex G 25 über einer großporigen Glasfritte gegeben. Eluiert wurde mit 10 mM Phosphatpuffer pH 7,4 (0,9% NaCl und 0,01% Merthiolat). Das Eluat wurde in 2 ml Fraktionen aufgefangen, in denen die Radioaktivität und die Extinktion bei 280 mµ gemessen wurden. Man findet 3 Eiweißgipfel, deren erster von Makroglobulinen, deren zweiter von Gamma-, Beta- und $Alpha_2$-Globulinen, deren dritter schließlich von $Alpha_1$-Globulin und Albumin im wesentlichen gebildet wird. An Hand der Eiweißkurve wurde eine Fraktionierung der Eluate in 9 Fraktionen durchgeführt (Abb. 7) und zwar in der Weise, daß jedem Eiweißgipfel vom Anstieg bis zum maximalen Abfall 3 Fraktionen zugeordnet werden. Diese Einteilung erfolgte bei allen Untersuchungen in gleicher Weise. Die Fraktionen I - IX wurden 48 Stunden in einem Gemisch von phys. NaCl : Aqua dest. (1:10) dialysiert und anschliessend lyophilisiert. Die Eiweißextrakte wurden dann in 0,2 ml phys. NaCl gelöst. Die quantitativ-immunologische Serumproteinbestimmung erfolgte mit Partigen®-Immundiffunsionsplatten der Behringwerke AG. Diese bestehen aus einem Agargel, in dem ein gegen ein spezifisches Serumprotein gerichteter Antikörper gelöst ist. Je 0,002 ml der gelösten Eiweißsubstanz wurden mit einer Microliterspritze in die 12 ausgesparten Löcher des Agargels gegeben. Die ersten 3 Löcher dienen zur Aufnahme des mitgelieferten Standard-Humanserums, stabilisiert, zwecks Erstellung der Bezugskurven. Standard-Humanserum enthält standardisierte Mengen von Serumproteinen. An Hand der Bezugskurven erfolgt die Berechnung der Konzentration für jedes einzelne Serumprotein. In die Löcher 4-12 werden die Fraktionen I - IX eingegeben. Das eingegebene

Serum wirkt als Antigen und diffundiert bei Raumtemperatur in die antikörperhaltige Agargelschicht und es entsteht nach 2 Tagen als Folge einer spezifischen Immunpräzipitationsreaktion ein rundes Präzipitat, dessen Durchmesser sich proportional zur Antigen-Konzentration multipliziert mit dem Verdünnungsfaktor verhält. Die Bezugskurven ergeben sich aus dem Mittelwert von 5 verschiedenen Untersuchungen. Die Partigen®-Immundiffusionsplatten wurden dann 2 Tage in phys. NaCl gelegt und anschließend zur Auswertung mit 9 gr Amidoschwarz 10 B (Merck) in 1,5 ltr. Spüllösung eingefärbt. Die Spüllösung besteht aus 1,35 ltr. Methanol p.a., 300 ml Eisessig und 1,35 ltr. Aqua dest. Die Durchmesser der Präzipitatringe wurden mit Hilfe eines optischen Vergrößerungsgerätes ausgemessen. Die Untersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von 93 Tagen vom 15.12.1969 bis zum 4.3.1970. Zur Untersuchung gelangten 10 Serumproteine: Albumin, saures $Alpha_1$-Glykoprotein, Haptoglobin, Coeruloplasmin, $Alpha_2$-Makroglobulin, Transferrin, $Beta_1$A-Globulin, Gamma-M-Globulin, Gamma-A-Globulin und Gamma-G-Globulin.

Abb.7: Beispiel für die Aufteilung der 3-gipfligen Eiweiß-kurve in die Fraktionen I - IX

III. Ergebnisse

a. Ergebnisse der quantitativ-immunologischen Serumproteinbestimmungen

Die Ergebnisse der Bestimmungen sind aus der Tabelle 2 und dem Anhang 1 - 10 zu entnehmen, in Abb. 8 sind die Veränderungen der einzelnen Serumproteine während der 93 Tage gegenüber den Ausgangswerten (= 100) vom 15.12.1969 wiedergegeben. Wir kommen bei den einzelnen Serumproteinen zu folgenden Ergebnissen:

1. Albumin

Die Ausgangskonzentration 2255 mg/100 ml Serum am 15.12.1969 liegt unter dem Normalbereich, um dann noch weiter abzufallen (19.12.1969). Ab dem 15.1.1970 steigt die Albuminkonzentration an (3065 mg/100 ml Serum) und erreicht am 4.3.1970 mit 5025 mg/100 ml Serum den Normalbereich.

2. saures $Alpha_1$-Glykoprotein

Das untersuchte Protein der $Alpha_1$-Globulinfraktion, das saure $Alpha_1$-Glykoprotein, war bei der ersten Bestimmung mit 135 mg/100 ml Serum im Normbereich. Es steigt dann kräftig an über den Normalbereich auf nahezu den doppelten Ausgangswert (am 19.12.1969), um im weiteren Verlauf bis zum 4.3.1970 langsam bis auf 147,5 mg/100 ml Serum, also nahezu im Normalbereich, abzufallen.

3. Haptoglobin

Haptoglobin befindet sich schon am 15.12.1969 über dem Normalbereich (321,5 mg/100 ml Serum), steigt dann innerhalb von 4 Tagen auf 1423,5 mg/100 ml Serum an, und ist am 15.1.1970 schon wieder auf 409,5 mg/100 ml Serum abgefallen. Der Normalbereich wird am 4.3.1970 mit 331 mg/100 ml Serum noch nicht erreicht.

4. Coeruloplasmin

Coeruloplasmin ist am 15.12.1969 schon erhöht (101,2 mg/100 ml Serum) und zeigt bis auf den Anstieg am 15.1. und 16.2.1970 keine wesentliche Veränderungen. Der Endwert

am 4.3.1970 (67,2 mg/100 ml Serum) liegt in der Nähe des Normalbereiches.

5. $Alpha_2$-Makroglobulin

Der Ausgangswert am 15.12.1969 liegt mit 122 mg/100 ml Serum im Normalbereich. Der höchste Wert wird am 15.1.1970 mit 203,5 mg/100 ml Serum erreicht, und befindet sich auch noch im Normalbereich. Am 4.3.1970 ist $Alpha_2$-Makroglobulin wieder nahezu auf den Ausgangswert abgefallen.

6. Transferrin

Transferrin liegt bei der ersten Bestimmung am 15.12.1969 mit 708 mg/100 ml Serum über dem Normalbereich, steigt dann am 19.12.1969 auf 1366 mg/100 ml Serum an und erreicht den höchsten Wert am 15.1.1970 mit 1470 mg/100 ml Serum. Der Endwert von 854 mg/100 ml Serum liegt nahezu am Ausgangswert und erreicht damit den Normalbereich nicht.

7. $Beta_1$A-Globulin

Die Komplementkomponente $Beta_1$A-Globulin ist am 15.12.1969 mit 202 mg/100 ml Serum über den Normalbereich erhöht. Sie steigt innerhalb von 4 Tagen bis auf 330,5 mg/100 ml Serum am 19.12.1969 an. Am 15.1.1970 beträgt der Wert noch 290 mg/100 ml Serum, um dann stark abzusinken (97 mg/100 ml Serum am 6.2.1970 und 129 mg/100 ml Serum am 4.3.1970).

8. Gamma-M-Globulin

Die Gamma-M-Globulin-Konzentration beträgt am 15.12.1969 25,5 mg/100 ml Serum. Sie liegt damit unter dem Normalbereich. Am 19.12.1969 werden 46,5 mg/100 ml Serum gemessen, am 15.1.1970 68,5 mg/100 ml Serum. Am 6.2.1970 fällt Gamma-M-Globulin ab auf einen Wert von 43,5 mg/100 ml Serum, und erreicht am 4.3.1970 einen Wert von 36,5 mg/100 ml Serum, der gegenüber dem Ausgangswert noch immer erhöht ist.

9. Gamma-A-Globulin

Am 15.12.1969 liegt der gemessene Wert von 523,5 mg/100 ml Serum über dem Normalbereich, die folgenden Werte vom 19.12.1969 und 15.1.1970 steigen dann noch weiter an (720 bzw. 903 mg/100 ml Serum). Der Endwert von 687 mg/100 ml

Serum am 4.3.1970 liegt noch über dem Normalbereich.

10. Gamma-G-Globulin

Der Ausgangswert vom 15.12.1969 liegt mit 1782,5 mg/100 ml Serum im Normalbereich. Am 19.12.1969 steigt Gamma-G auf 2168 mg/100 ml Serum und am 15.1.1970 auf 2548 mg/100 ml Serum an. Am 6.2.1970 und 4.3.1970 liegt der Wert für Gamma-G-Globulin noch über dem Normalbereich.

Serumproteine	Normalwerte (mg/100ml S.)	untersuchtes Serum vom: 15.12.69	19.12.69	15.1.70	6.2.70	4.3.70
ALBUMIN	3500 - 5500	2255	1140	3065	3455	5025
α_1 - Glykoprotein	55 - 140	135	267	213.5	159	147.5
Haptoglobin	50 - 220	321.5	1423.5	609.5	350	331
Caeruloplasmin	20 - 45	101.2	99.9	122.3	114.7	67.2
α_2 - Makroglobulin	106 - 295	122	134.5	203.5	123	138
Transferrin	200 - 400	708	1366	1470	817	856
β_1 - A Globulin	80 - 140	202	330.5	290	97	129
γ - M - Globulin	80 - 170	25.5	46.5	68.5	43.5	36.5
γ - A - Globulin	120 - 400	523.5	720	903	574	687
γ - G - Globulin	1000 - 1800	1782.5	2168	2548	2022	2020

Tabelle 2 Ergebnisse der quantitativ-immunologischen Serumproteinbestimmung in mg Protein/100 ml Serum (deutlich oberhalb des Normalbereiches liegende Werte eingerahmt)

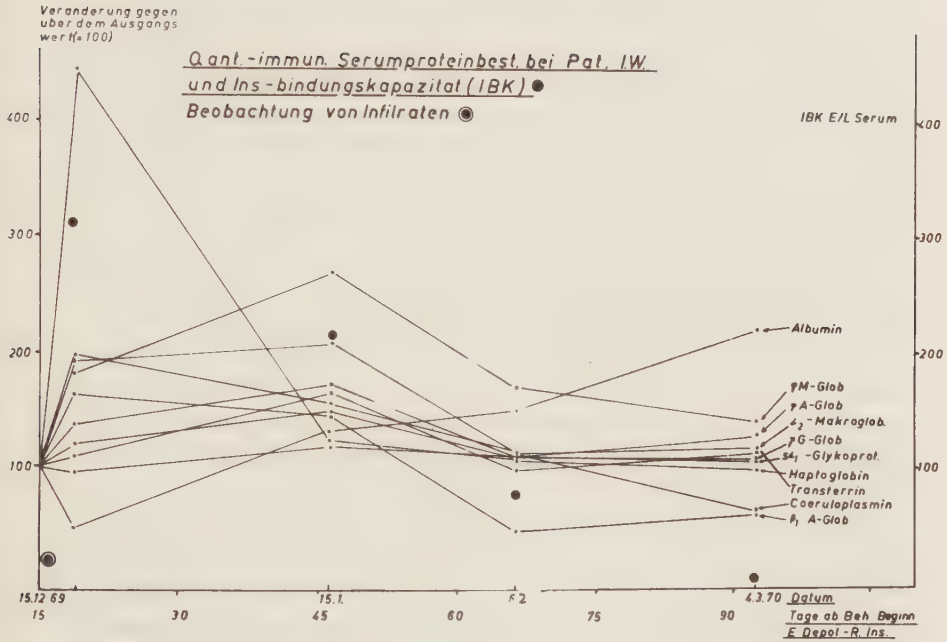


Abb.8: Quant.-immun.Serumproteinbestimmungen und Insulinbindungskapazität (IBK)●, Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (= 100)

b. Vergleich der quantitativ-immunologischen Serumproteinbestimmungen mit den mittels Papierelektrophorese aufgetrennten Serumeiweißkörpern.

Die einzelnen, immunologisch bestimmten Proteine wurden folgendermaßen den papierelektrophoretischen Fraktionen zugeordnet; saures $Alpha_1$-Glykoprotein zur $Alpha_1$-Globulin-Fraktion; Haptoglobin, Coeruloplasmin und $Alpha_2$-Makroglobulin zur $Alpha_2$-Globulin-Fraktion, Transferrin und $Beta_1$A-Globulin zur Beta-Globulin-Fraktion, sowie Gamma-M-, Gamma-A- und Gamma-G-Globulin zur Gamma-Globulin-Fraktion.

Wir haben die Ergebnisse vom 15.12.1969, 6.2.1970 und 4.3.1970 gegenübergestellt. Die Resultate der Proteinbestimmungen der $Alpha_1$-Fraktion können nicht verglichen werden, da nur die immunologisch bestimmten Werte für saures $Alpha_1$-Glykoprotein vorliegen, $Alpha_1$-Antitrypsin und $Alpha_1$-Lipoprotein wurden immunologisch nicht bestimmt. Die $Alpha_2$-Fraktion kann verglichen werden, Haptoglobin, Coeruloplasmin und $Alpha_2$-Makroglobulin wurden immunologisch bestimmt, Gc-Globulin (Gruppenspezifische Komponente) kann auf Grund seines geringen Normalwertes vernachlässigt werden. Von der Beta-Fraktion wurden Transferrin und $Beta_1$A-Globulin bestimmt, nicht aber Beta-Lipoprotein (Normalwert 218 mg/100 ml Serum $\pm$ 44), deshalb können die Ergebnisse dieser Fraktion nur unter Vorbehalt verglichen werden (Ergebnisse deshalb in Klammern). Die Gamma-Fraktion kann verglichen werden, weil alle Einzelproteine untersucht wurden.

Tabellen 3, 4 und 5 fassen die Resultate zusammen, welche durch Bestimmung der Einzelproteine und durch Papierelektrophorese und Gesamteiweißbestimmung gefunden wurden.

Tabelle 3 Vergleich der quantitativ-immunologischen Serumproteinbestimmung für die Globulinfraktion (ohne $Alpha_1$-Globulin) mittels Papierelektrophorese aufgetrennten Serumeiweißkörpern vom 15.12.1969

Globulinfraktion	r. Immundiffusion mg Protein/100 ml Serum	Papierelektrophorese mg Protein/100 ml Serum
$Alpha_2$-Globuline	544,7	670
(Beta-Globuline	910	781)
Gamma-Globuline	2331,5	1770

Tabelle 4 Vergleich der quantitativ-immunologischen Serumproteinbestimmung für die Globulinfraktionen mit den mittels Papierelektrophorese aufgetrennten Serumeiweißkörpern vom 6.2.1970

Globulinfraktion	r. Immundiffusion mg Protein/100 ml Serum	Papierelektrophorese mg Protein/100 ml Serum
$Alpha_2$-Globuline	587,7	670
(Beta-Globuline	914	770)
Gamma-Globuline	2639,5	1820

Tabelle 5 Vergleich der quantitativ-immunologischen Serumproteinbestimmung für die Globulinfraktionen mit den mittels Papierelektrophorese aufgetrennten Serumeiweißkörpern vom 4.3.1970

Globulinfraktion	r. Immundiffusion mg Protein/100 ml Serum	Papierelektrophorese mg Protein/loo ml Serum
$Alpha_2$-Globulin	536,2	800
(Beta-Globuline	983	1010)
Gamma-Globuline	2743,5	2110

Die Summe der Einzelproteine, welche den $Alpha_2$-Globulinen zugeteilt wurden, ist an allen 3 Untersuchungstagen mit 544,7 mg/100 ml Serum am 15.12.1969, 587,7 mg/100 ml Serum am 6.2.1970 und 536,2 mg/100 ml Serum am 4.3.1970 geringer als der papierelektrophoretisch ermittelte Wert (jeweils 670 mg/100 ml Serum am 15.12.1969 und 6.2.1970, bzw. 800 mg/100 ml Serum am 4.3.1970). Die Summe der Einzelproteine, welche den Beta-Globulinen zugeteilt wurden, ist am 15.12.1969 mit 910 mg/100 ml Serum und am 6.2.1970 mit 914 mg/100 ml Serum höher als der papierelektrophoretisch ermittelte Wert (781 bzw. 770 mg/ml Serum), am 4.3.1970geringer(983 gegenüber 1010 mg/100 ml Serum). Die Summe der Einzelproteine der Gamma-Globulinfraktion ist dagegen immer höher als der papierelektrophoretisch ermittelte Wert (2331,5 - 1770 mg/100 ml Serum, 2639,5 - 1820 mg/100 ml Serum, 2743,5 - 2110 mg/100 ml Serum).

IV. Diskussion

Bei der Insulinallergie einer Nichtdiabetikerin wurden quantitative Veränderungen von 10 Serumproteinen mit Gelfiltration und radialer Immundiffusion über einen Zeitraum von 93 Tagen (vom 15.12.1969 bis zum 4.3.1970) untersucht. Es muß zunächst darauf hingewiesen werden, daß unsere Untersuchungen nicht vor der Insulintherapie einsetzten. Die ersten Resultate vom 15.12.1969 stammen also aus einer Zeit, als schon eine Insulinallergie mit allergischer Myokarditis und Glomerulitis sowie ausgeprägten cutanen Sofort- und Spätreaktionen vorlag. Dieses ist in Anbetracht einzelner am 15.12.1969 ausserhalb des Normalbereiches liegender Serumproteine zu berücksichtigen.

Bei den weiteren Veränderungen des Serumeiweißspektrums ergeben sich zwei zeitlich verschobene Gipfel. Der erste

am 19.12.1969 wird hauptsächlich von $Alpha_1$-, $Alpha_2$- und Beta-Globulinen gebildet, die Veränderungen bei den Immunglobulinen sind zu diesem Zeitpunkt weniger signifikant. In einem Zeitraum von 4 Tagen vom 15.12.1969 bis 19.12.1969 steigen Transferrin mit einem schon über dem Normalbereich erhöhten Ausgangswert und saures $Alpha_1$-Glykoprotein (Orosomukoid) mit einem im Normalbereich liegenden Ausgangswert auf nahezu das Doppelte dieser Ausgangswerte an (1366 mg/100 ml Serum bzw. 267 mg/100 ml Serum). Zur gleichen Zeit steigt die Insulinbindungskapazität von 27,16 E/l Serum am 15.12.1969 auf 323,68 E/l Serum vier Tage später. Die starke Erhöhung der für die Insulinbindung beim Nichtdiabetiker befähigten Proteine Transferrin und saures $Alpha_1$-Glykoprotein (STAROSELZEWA 1971) dürfte für die Zunahme der Insulinbindungskapazität in diesem Zeitraum verantwortlich sein. Hervorstechend ist außerdem der besonders starke Anstieg von Haptoglobin von 321,5 mg/100 ml Serum auf 1423,5 mg/100 ml Serum am 19.12.1969. Haptoglobin ist nach den Untersuchungen von STAROSELZEWA nur beim Diabetiker zur Insulinbindung befähigt. Nach dem kräftigen Anstieg bei gleichzeitigem Anstieg der Insulinbindungskapazität erscheint auch beim Nichtdiabetiker im Rahmen einer Insulin-Allergie eine Insulinbindung durch Haptoglobin möglich. Parallel mit dem Abfall der Insulinbindungskapazität mit Werten von 204 E/l Serum am 15.1.1970 bis 9,24 E/l Serum am 4.3.1970 fallen saures $Alpha_1$-Glykoprotein, Transferrin und Haptoglobin im Laufe der weiteren Untersuchungen ab. Transferrin und Haptoglobin erreichen allerdings den Normalbereich nicht ganz, wodurch die noch am 4.3.1970 erhöhte Insulinbindungskapazität z.T. erklärt sein dürfte.

Nach dem anfänglichen starken Anstieg der $Alpha_1$-, $Alpha_2$- und Beta-Globuline steigen die Immunglobuline - Gamma-M-, Gamma-A- und Gamma-G-Globulin - bis zum 15.1.1970, also 45 Tage nach Beginn der Insulintherapie, stärker an, und bilden damit einen zweiten Gipfel. Am 15.12.1969 auf dem

Höhepunkt der cutanen Spätreaktion und der ersten Ausbildung cutaner Sofortreaktionen befindet sich nur Gamma-G-Globulin im Normalbereich, Gamma-A-Globulin liegt über, Gamma-M-Globulin unter dem Normalbereich. Für die allergischen Sofortreaktionen mögen die zu diesem Zeitpunkt erhöhten Gamma-A-Globuline (523,5 mg/100 ml Serum) verantwortlich sein, die den Reaginen zugeordnet werden. Gamma-M- und Gamma-A-Globulin erreichen am 15.1.1970 mit 68,5 bzw. 903 mg/100 ml Serum ihren höchsten Wert und fallen danach wieder ab. Gamma-G-Globulin steigt zeitlich verzögert an und erreicht ebenfalls am 15.1.1970 seinen höchsten Wert (2548 mg/100 ml Serum). Der Abfall von Gamma-A- und Gamma-G-Globulin erreicht allerdings am 4.3.1970 den Normalbereich nicht ganz, wodurch ebenfalls z.T. die an diesem Tag erhöhte Insulinbindungskapazität erklärt sein dürfte.

$Beta_1$A-Globulin (C_3-Komplement) zeigt nach anfänglich starker Erhöhung auf 202 mg/100 ml Serum am 15.12.1969 und 330,5 mg/100 ml Serum am 19.12.1969 einen Abfall bis in den Normalbereich. Dieser Abfall könnte durch Komplementverbrauch bei der Antigen-Antikörperreaktion verursacht sein. SCHWAB (1950) zeigte, daß Antigen-Antikörper-Reaktionen, die im Gewebe ablaufen, eine Komplementabnahme im Serum zur Folge haben können.

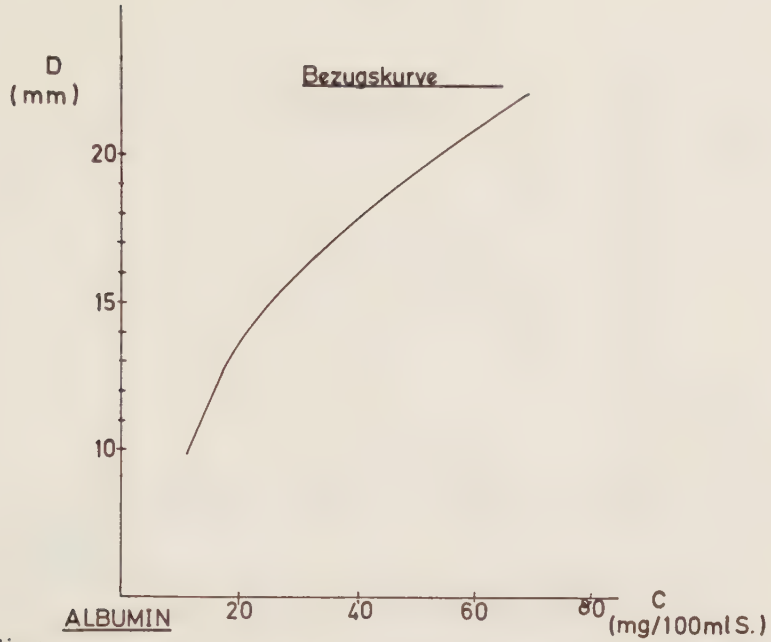
Die Ergebnisse der quantitativ-immunologischen Serumproteinbestimmungen wurden mit den mittels Papierelektrophorese und Gesamteiweißbestimmung aufgetrennten Serumeiweißkörpern für die $Alpha_2$- und Gamma-Globuline und mit Vorbehalt für die Beta-Globuline verglichen. Es ergab sich hierbei, daß die Summe der Einzelproteine, die der Gamma-Globulin-Fraktion zugeordnet werden, an allen Untersuchungstagen höher ist als der papierelektrophoretisch ermittelte Wert. Nach GLEICHMANN und DEICHER (1968) wandern die Immunglobuline elektrophoretisch nicht nur in der Gamma-Globulinfraktion, sondern mit ihren anodisch wandernden Anteilen bis in den Beta- und $Alpha_2$-Globulinbereich. Dieser Polymorphismus erklärt auch

die Tatsache, daß der papierelektrophoretisch ermittelte Wert für die $Alpha_2$-Globuline in den vorliegenden Untersuchungen stets höher ist als der immunologisch bestimmte.

V. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird über die quantitativen Veränderungen nicht nur der Immunglobuline, sondern auch anderer Serumeiweißkörper bei der Insulinallergie einer Nichtdiabetikerin berichtet. Die 44-jährige, nicht diabetische Pat. I.W., die wegen einer Depression eine unterschwellige Insulinkur (6 - 24 E Depot-Rinderinsulin/Tag) erhielt, zeigte bereits am 3. Tag der Insulinverabfolgung eine allergische Myokarditis und Glomerulitis, ab dem 7.Tag Hautinfiltrate an den Spritzstellen vom Typ der verzögerten Allergie und am 14. sowie am 15. Tag eine allergische Sofortreaktion an den Spritzstellen nebst disseminiertem, hauptsächlich an den Streckseiten beider Oberschenkel lokalisiertem urticariellem Exanthem. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Insulinbindungskapazität 27,16 E/l Serum, um 4 Tage nach Absetzen der Insulinbehandlung auf 323,68 E/l Serum anzusteigen, verbunden mit dem Nachweis eines Doppelgammaglobulins bei der Papierelektrophorese.
Die quantitativ-immunologischen Serumproteinbestimmungen erstreckten sich über einen Zeitraum von 93 Tagen, es wurden Serumproben vom 15.12.1969, 19.12.1969, 15.1.1970, 6.2.1970 und 4.3.1970 untersucht. Es erfolgte zunächst eine Gelfiltration der Seren nach GJEDDE. Die Eluate der dabei erhaltenen 3 Eiweißgipfel, deren erster von Makroglobulinen, deren zweiter von Gamma-, Beta- und $Alpha_2$-Globulinen, deren dritter schließlich von $Alpha_1$-Globulin und Albumin im wesentlichen gebildet wird, wurden fraktioniert lyophilisiert und der radialen Immundiffusion unterworfen.

Die quantitativ-immunologischen Serum-Proteinbestimmungen ergeben bei einem Vergleich mit den Werten 4 Tage vorher (15.12.1969) (= 100) vor allem einen relativ starken Anstieg des Haptoglobins bei einem bereits auf 321,5 mg/100 ml Serum erhöhten Ausgangswert, während Transferrin, Gamma-A-Globulin und $Beta_1$A-Globulin mit gleichfalls erhöhtem Ausgangswert (708; 523,5 bzw. 202 mg/100 ml Serum), Gamma-G-Globulin und saures $Alpha_1$-Glykoprotein mit normalem und Gamma-M-Globulin mit leicht vermindertem Ausgangswert relativ geringer ansteigen. Der größte relative Anstieg für die 3 Immunglobuline (Gamma-M-, Gamma-A, Gamma-G-Globulin) ist 45 Tage nach Behandlungsbeginn bzw. 1 Monat nach Absetzen der Insulinbehandlung erreicht, daneben für Transferrin, $Alpha_2$-Makroglobulin und Coeruloplasmin, während Haptoglobin deutlich abfällt, desgleichen saures $Alpha_1$-Glykoprotein. Bei weiterem Abfall der Insulinbindung wird schließlich der Normalbereich bei allen untersuchten Serumproteinen mit Ausnahme von Gamma-A- und Gamma-G-Globulin erreicht, auch nicht von Transferrin und Haptoglobin.



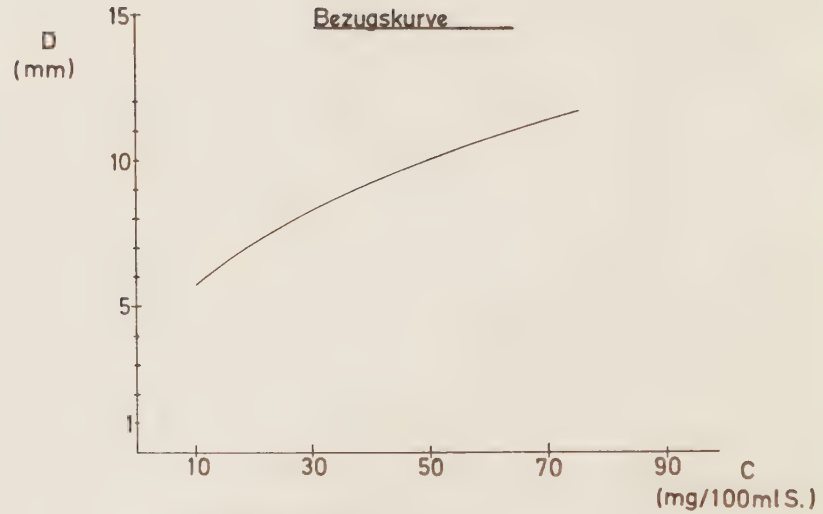
Partigen-platten-	15.12.69			19.12.69			15.1.70			6.2.70			4.3.70		
LOCH Nr.	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C
1	←						13,9	1:150	20						→
2	←						17,9	1:75	40						→
3	←						20,9	1:50	60						→
4															
5															
6															
7															
8							8,0	1:10	90	7,7	1:10	80	13,4	1:10	190
9	17,5	1:10	375	10,4	1:10	120	13,7	1:10	195	12,8	1:10	175	18,3	1:10	425
10	12,7	1:40	680	8,9	1:40	400	15,7	1:40	1120	15,5	1:40	1080	16,4	1:40	1260
11	13,6	1:40	760	7,7	1:40	320	15,3	1:40	1040	16,9	1:40	1400	19,5	1:40	2000
12	9,5	1:40	440	7,0	1:40	300	11,6	1:40	620	13,0	1:40	720	15,8	1:40	1150
Gesamtkonz. mg/100ml Serum			2255			1140			3065			3455			5025

Anhang 1 Einzelergebnisse der quant.-immun.Serumproteinbestimmung für Albumin

D = Durchmesser des Präzipitatringes = Diffusionsstrecke

V = Verdünnung

C = Proteinkonzentration in mg/100 ml Serum



s. α_1 - GLYKOPROTEIN

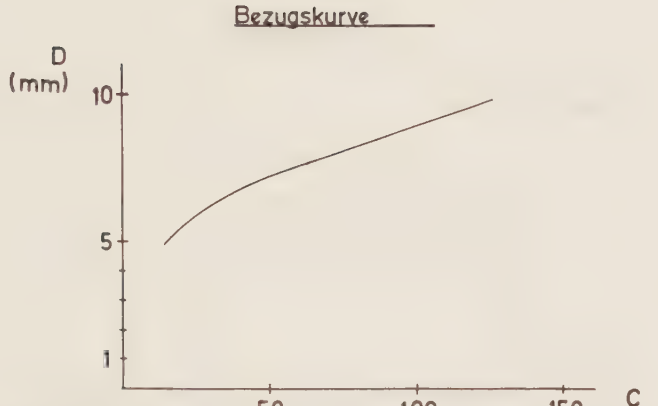
Partigen-platten- LOCH Nr.	15.12.69			19.12.69			15.1.70			6.2.70			4.3.70		
	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C
1	←						5,7	1:6	10						→
2	←						8,5	1:2	32						→
3	←						11,0	1:1	65						→
4															
5															
6															
7															
8										4,8		7			
9	7,7		24,5	6,7		16,5	7,8		25,5	6,8		17	7,9		26,5
10	8,6		33	11,0		65	11,5		71,5	10,3		54	7,5		23
11	7,3	1:3	63	11,7	1:2	150	9,5	1:2	97	8,2	1:2	58	8,8	1:2	71
12	6,4		14,5	8,8		35,5	7,1		19,5	7,5		23	8,0		27
Gesamtkonz. mg/100ml Serum			135			267			213,5			159			147,5

Anhang 2 Einzelergebnisse der quant.-immun.Serumproteinbestimmung für s. Alpha$_1$-Glykoprotein

D = Durchmesser des Präzipitatringes = Diffusionsstrecke

V = Verdünnung

C = Proteinkonzentration in mg/100 ml Serum



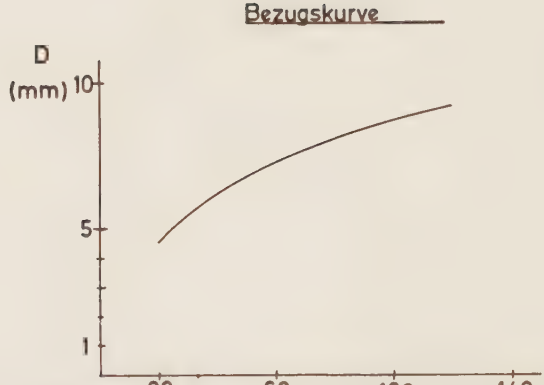
Partigen-platten-	15.12.69			19.12.69			15. 1.70			6. 2.70			4. 3.70		
LOCH Nr.	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C
1	←						5,0	1:8	15						→
2	←						6,9	1:3	40						→
3	←						7,6	1:2	60						→
4															
5	8,2		77	7,8	1:3	196,5	5,5	1:3	57	5,7	1:3	64,5	5,9	1:2	47
6	6,8	1:2	77	10,0	1:4	504	6,7	1:4	146	6,6	1:4	138	8,6	1:2	175
7	6,1	1:4	104	9,7	1:5	595	6,6	1:5	172,5	5,8	1:5	112,5	5,8	1:4	90
8	7,3		50,5	7,5	1:2	113	5,3	1:2	34	5,35	1:2	35	5,5		19
9	4,4		13	5,0		15									
10															
11															
12															
Gesamtkonz. mg/100ml Serum			3215			14235			4095			350			331

Anhang 3 Einzelergebnisse der quant.-immun.Serumproteinbestimmung für Haptoglobin

D = Durchmesser des Präzipitatringes = Diffusionsstrecke

V = Verdünnung

C = Proteinkonzentration in mg/100 ml Serum



α_2-MAKROGLOBULIN

Partigen-platten	15.12.69			19.12.69			15.1.70			6. 2.70			4. 3.70		
LOCH Nr.	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C
1	←						4,6	1:6	20						→
2	←						7,2	1:2	60						→
3	←						9,2	1:1	120						→
4	3,1		12	6,4		44	6,7		49,5	4,5		19	5,1		25
5	8,0		79	7,5		66,5	8,7		100	7,5		66,5	7,8		74
6	4,2		17,5	5,0		24	5,7		33	6,0		37,5	6,1		39
7	3,4		13,5				4,7		21						
8															
9															
10															
11															
12															
Gesamtkonz. mg/100 ml Serum			122			134,5			203,5			123			138

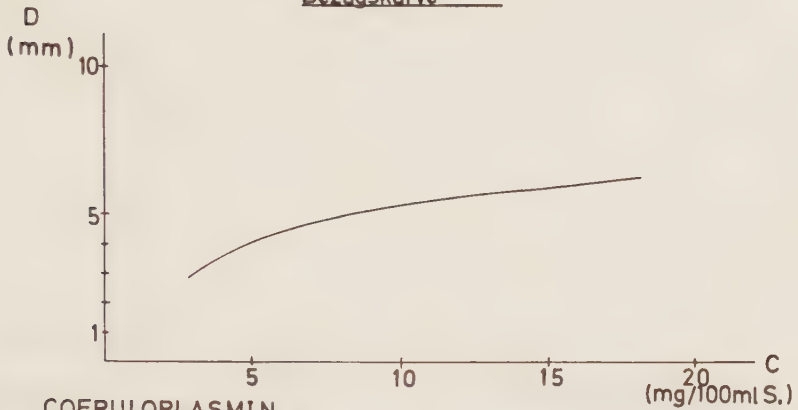
Anhang 4 Einzelergebnisse der quant.-immun. Serumproteinbestimmung für Alpha$_2$-Makroglobulin

D = Durchmesser des Präzipitatringes = Diffusionsstrecke

V = Verdünnung

C = Proteinkonzentration in mg/ 100 ml Serum

Bezugskurve



COERULOPLASMIN

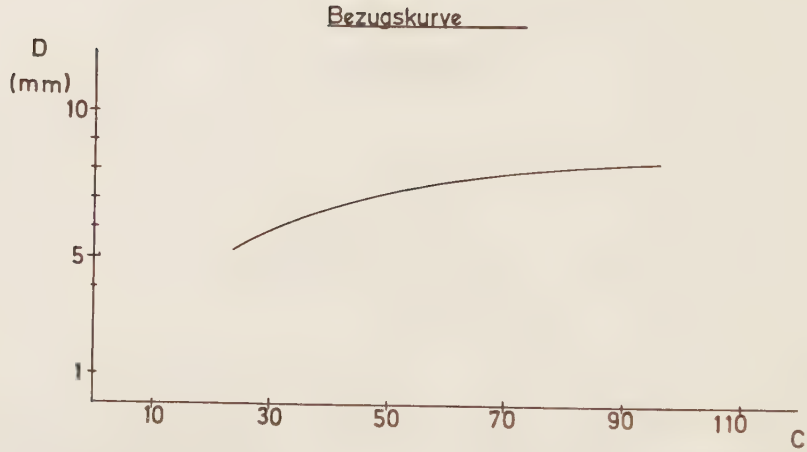
Partigen-platten-	15.12.69			19.12.69			15.1.70			6.2.70			4.3.70		
LOCH Nr.	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C
1	←						3.6	1:4	3.8						→
2	←						4.8	1:2	7.5						→
3	←						5.9	1:1	15						→
4															
5															
6	3.4		3.5	3.2		3.2									
7	3.8		4.3	4.4		6	5.3		9.5	3.9		4.6	4.7		7
8	6.5	1:2	37.8	5.5	1:3	3.3	5.8	1:3	40.5	5.8	1:3	40.5	5.9	1:2	30
9	6.4	1:2	36	5.6	1:3	34.5	6.0	1:3	46.5	6.2	1:3	50.7	5.5	1:2	22
10	4.4	1:2	12	4.6	1:3	19.5	4.7	1:3	21	4.5	1:3	18.9	3.7	1:2	8.2
11	3.6	1:2	7.6	3.5		3.7	4.0		4.8						
12															
Gesamtkonz. mg/100ml Serum			101.2			99.9			122.3			114.7			67.2

Anhang 5 Einzelergebnisse der quant.-immun. Serumproteinbestimmung für Coeruloplasmin

D = Durchmesser des Präzipitatringes = Diffusionsstrecke

V = Verdünnung

C = Proteinkonzentration in mg/100 ml Serum



TRANSFERRIN (mg/100ml S.)

Partigen-platten- LOCH Nr.	15.12.69			19.12.69			15.1.70			6. 2.70			4. 3. 70		
	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C
1	←						5,3	1:8	24						→
2	←						7,1	1:4	48						→
3	←						8,3	1:2	95						→
4															
5															
6															
7															
8	6,3		35	7,1		48	7,0		46	6,7		40	7,6		60
9	11,3		275	8,3	1:3	285	8,4	1:3	323	6,7	1:3	120	9,0	1:2	246
10	8,4	1:2	215	9,8	1:5	795	9,8	1:5	795	8,2	1:5	449	6,7	1:4	160
11	6,7	1:4	160	7,1	1:4	192	7,9	1:4	280	7,0	1:4	182	8,2	1:4	360
12	5,2		23	7,0		46	5,5		26	5,5		26	5,7		28
Gesamtkonz. mg/100ml Serum			708			1366			1470			817			854

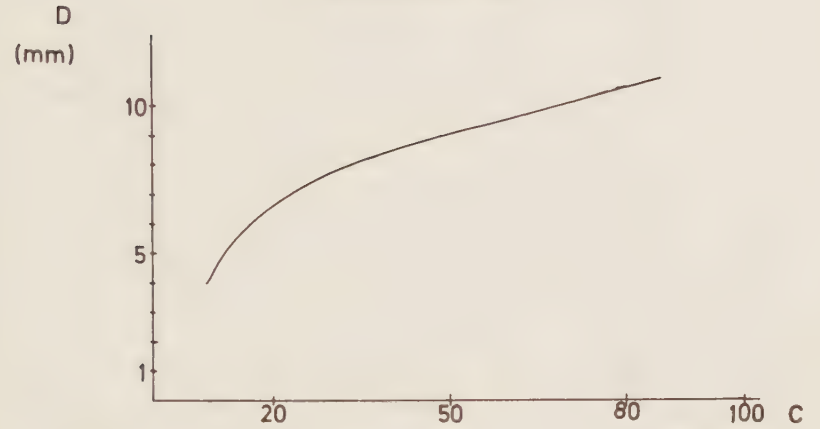
Anhang 6 Einzelergebnisse der quant.-immun. Serumproteinbestimmung für Transferrin

D = Durchmesser des Präzipitatringes = Diffusionsstrecke

V = Verdünnung

C = Proteinkonzentration in mg/100 ml Serum

Bezugskurve



β_{1A} - GLOBULIN

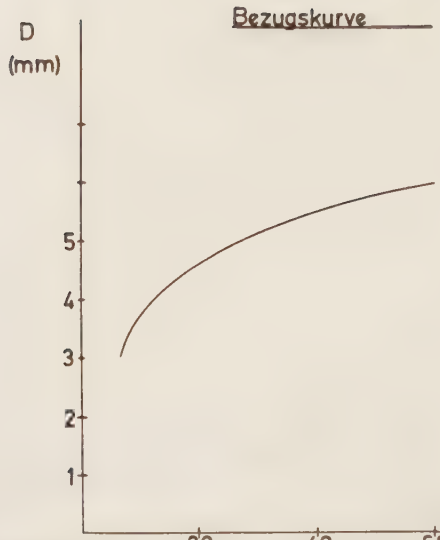
Partigen-platten-LOCH Nr.	15. 12. 69			19. 12. 69			15. 1. 70			6. 2. 70			4. 3. 70		
	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C
1	←						5,9	1:4	15						→
2	←						7,7	1:2	30						→
3	←						9,5	1:1	60						→
4															
5															
6	4,0		9	5,7		14,5	6,2		17	4,0		9	5,0		12
7	6,1	1:2	33	8,6	1:2	85	10,7	1:2	163	6,5	1:2	38	7,6	1:2	59
8	9,1	1:2	104	11,2	1:2	179	8,6	1:2	85	6,0	1:2	32	6,6	1:2	40
9	6,6	1:2	40	6,7	1:2	42	5,2	1:2	25	4,0	1:2	18	4,0	1:2	18
10	3,7	1:2	16	4,5		10									
11															
12															
Gesamtkonz. mg/100ml Serum			202			330,5			290			97			129

Anhang 7 Einzelergebnisse der quant.-immun. Serumproteinbestimmung für Beta$_1$A-Globulin

D = Durchmesser des Präzipitatringes = Diffusionsstrecke

V = Verdünnung

C = Proteinkonzentration in mg/100 ml Serum



γ-M GLOBULIN

Partigen-platten-	15.12.69			19.12.69			15. 1.70			6. 2. 70			4. 3. 70		
LOCH Nr.	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C
1	←						3,7	1 : 6	10						→
2	←						5,1	1 : 2	30						→
3	←						5,9	1 : 1	60						→
4	3,2		7	4,5		19	3,6		9	4,0		12,5	4,0		12,5
5	3,9		11,5	3,9		11,5	5,0		29	4,6		21	4,1		14
6	3,2		7	3,5		8,5	3,9		11,5	3,7		10	3,7		10
7				3,3		7,5	3,7		10						
8							3,6		9						
9															
10															
11															
12															
Gesamtkonz. mg/100ml Serum			25,5			46,5			68,5			43,5			36,5

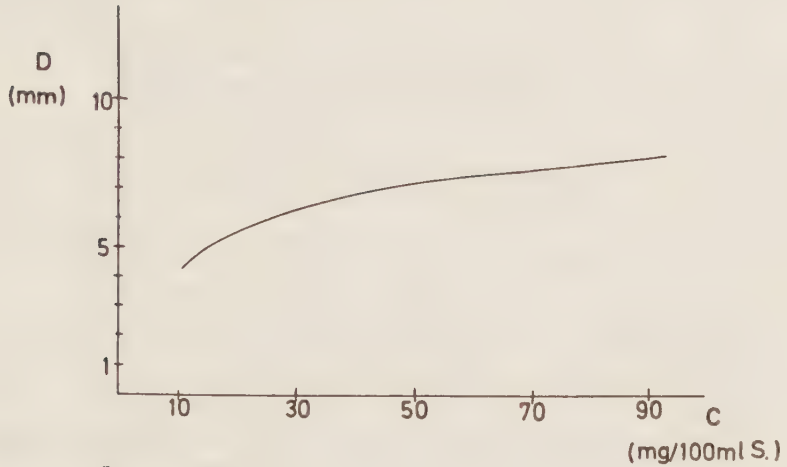
Anhang 8 Einzelergebnisse der quant.-immun.Serumproteinbestimmung für Gamma-M-Globulin

D = Durchmesser des Präzipitatringes = Diffusionsstrecke

V = Verdünnung

C = Proteinkonzentration in mg/100 ml Serum

Bezugskurve



γ-A-GLOBULIN

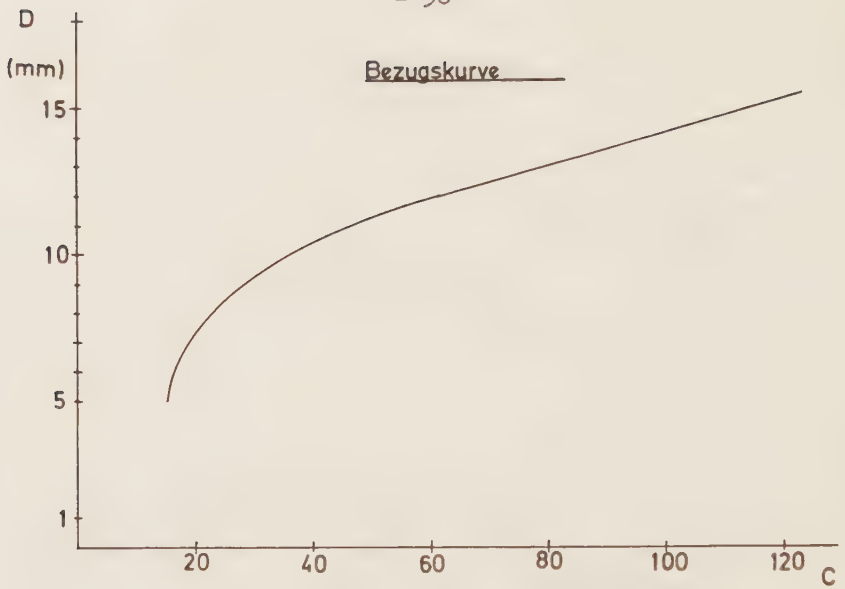
Partigen-platten-	15.12.69			19.12.69			15.1.70			6.2.70			4.3.70		
LOCH Nr.	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C	D	V	C
1	←						4,9	1:10	14						→
2	←						6,5	1:4	35						→
3	←						7,6	1:2	70						→
4															
5	4,8		13,5	5,3		17,5	5,5		20	4,2		11	5,1		16,5
6	7,3		55	7,3	1:3	228	7,5	1:3	195	6,4	1:3	99	8,8	1:2	216
7	7,0	1:4	184	7,8	1:5	380	9,1	1:5	600	7,9	1:5	400	8,5	1:4	392
8	7,5	1:4	260	5,6	1:4	84	5,4	1:4	76	4,8	1:4	54	5,1	1:4	625
9	4,3		11	4,1		10,5	4,5		12	4,0		10			
10															
11															
12															
Gesamtkonz. mg/100 ml Serum			523,5			720			903			574			687

Anhang 9 Einzelergebnisse der quant.-immun.Serumproteinbestimmung für Gamma-A-Globulin

D = Durchmesser des Präzipitatringes = Diffusionsstrecke

V = Verdünnung

C = Proteinkonzentration in mg/100 ml Serum



γ-G-GLOBULIN

Partigen-platten- LOCH Nr.	15.12.69 D	V	C	19.12.69 D	V	C	15.1.70 D	V	C	6.2.70 D	V	C	4.3.70 D	V	C
1	←						5,0	1:50	15						→
2	←						10,3	1:20	38						→
3	←						12,7	1:10	76						→
4															
5															
6	5,8	1:5	80	9,6	1:5	160	9,8	1:5	170	8,7	1:5	130	11,3	1:5	250
7	12,6	1:5	365	15,2	1:5	580	17,5	1:5	765	16,8	1:5	710	17,6	1:5	775
8	16,5	1:5	687,5	15,9	1:6	768	17,7	1:5	793	17,3	1:5	750	16,5	1:5	690
9	13,8	1:5	465	13,5	1:5	440	14,6	1:5	535	11,5	1:5	265	11,6	1:5	225
10	7,7	1:5	105	9,1	1:5	142,5	9,8	1:5	170	6,6	1:5	87	6,2	1:5	80
11	5,8	1:5	80	5,7	1:5	77,5	8,1	1:5	115	5,9	1:5	80			
12															
Gesamtkonz. mg/100ml Serum			1782,5			2168			2548			2022			2020

Anhang 10 Einzelergebnisse der quant.-immun.Serumproteinbestimmung für Gamma-G-Globulin

D = Durchmesser des Präzipitatringes = Diffusionsstrecke

V = Verdünnung

C = Proteinkonzentration in mg/100 ml Serum

VII. Literatur

1. BERSON S.A. and R.S. YALOW
   Ethanol fractionation of plasma and electrophoretic identification of insulin-binding antibody
   J.Clin.Invest. 36, 642 (1957)

2. BERSON S.A. and R.S. YALOW
   Plasma insulin in health and disease
   Amer.J.med. 31, 874 (1966)

3. BERSON S.A. and R.S. YALOW
   Insulin in blood and insulin antibodies
   Amer.J.med. 40, 5, (1966)

4. BOLLINGER R.E., H. VAN DER GELD, A.F. WILLEBRANDS
   Electrophoretic separation of insulin activity of normal plasma and plasma with added insulin ^{131}J
   Metabolism 8, 39 (1959)

5. BRAUN H.J.
   Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline
   Therapiewoche Heft 47 S. 1927 (1967)

6. BURROWS B.A., T. PETERS and F.C. LOWELL
   Physical binding of insulin by gamma-globulins of insulinresistant subjects
   J.clin.Invest. 36, 393 (1957)

7. CHAO P.Y., J.H. KARAM and G!M. GRODSKY
   Insulin^{131}J binding in serum from normal and diabetic subjects by ultracentrifugation and gel filtration
   Diabetes Vol. 14 p 27-32 (1965)

8. CLEVE H. und G. STROHMEYER
   Quantitative Variationen von Serumglykoproteinen bei pathologischen Prozessen.
   Bestimmung von saurem $Alpha_1$-Glykoprotein, Gc und $Alpha_2$-Makroglobulin mit der radialen Immundiffusion
   Klin.Wschr. 45. Jg. Heft 2o, S.1o51-54 (1967)

9. COHNEN G., M. WERNER und O.H. ARNOLD
   Quantitativ vergleichende Untersuchungen spezifischer Proteine und des papierelektrophoretischen Musters.
   Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 73. Kongreß. Wiesbaden S.817 Verlag J.F. Bergmann München (1967)

10. COLWELL A.R. and R.W. WEIGER
Inhibition of insulin action by serum gamma globulin
J.Lab.Clin.Med. 47, 844 (1956)

11. DEVLIN J.G. and D.K. O'DONOVAN
Preferential beef/pork insulin-binding capacity radioimmunoelectrophoretic and chromatographic data in patients with dermal reactions to insulin
Diabetes 15, XI, 790-97 (1966)

12. DEVLIN J.G.
Hormoneresistance and hypersensitivity, from Clinical Aspects of Immunology II, 672 (1968)

13. DITSCHUNEIT H. und K. FEDERLIN
Beitrag zur Pathogenese der Insulinresistenz
Dtsch.Med.Wschr. 91 Jg. S.853-859 (1966)

14. ECKER E.E., J. KOVAKS and L. PILLEMER
Complement in anaphylactic shock
Enzymologia 7, 305 (1939)

15. ENGBRING N.H., J.A. ARKINS, E.J. LENNON
Insulin allergy and insulin resistance
J.Allergy 33, 62-68 (1962)

16. FEDERLIN K., G. HEINEMANN, I. GIGLI und H.DITSCHUNEIT
Antigenbindung durch zirkulierende Leukozyten bei der verzögerten lokalen Insulinallergie
Dtsch.Med. Wschr. 91 Jg. S.814-819 (1966)

17. FEDERLIN K.
Untersuchungen zur Insulinallergie
Abstracta diabet, Sonderausgabe IV 5-8 (1968)

18. FLODIN P. and J. KILLANDER
Fractionation of human serum proteins by gel-filtration
Biochem. Biophys. Acta 63, 403-410 (1962)

19. GANROT P.O., K. GYDELL and H. EKELUND
Serum concentration of Alpha$_2$-Makroglobulin, Haptoglobin and Alpha$_1$-Antitrypsin in diabetes mellitus
Acta scand 55, 537-544 (1967)

20. GENNUTH S., L.A. FROHMANN and H.E. LEBOVITZ
A radioimmunologica assay method for insulin using Insulin-^{125}J and gelfiltration
J.Clin.endocr. 25, 1043 (1965)

21. GJEDDE F.
Insulin-binding proteins in normal serum. The in-vitro association of homologous ^{125}J labelled insulin and normal serum proteins
Acta physiol.scand. 70, 69-79 (1967)

22. GLEICHMANN E. und H. DEICHER
Quantitative Immunglobulin-Bestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten, I. akut-entzündl. Lebererkrankungen
Klin.Wschr. 46, 171-176 (1968)

23. GLEICHMANN E. und H. DEICHER
Quantitative Immunglobulin-Bestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten
II. chronisch-entzündliche Lebererkrankungen
Klin.Wschr. 46, 793-802 (1968)

24. GÖBEL P., E. KALLEE
Vergleichende Bestimmung des Insulinantikörperspiegels
14. Symposium der Dtsch.Ges.für Endokrinologie
Heidelberg Springer Berlin 178-181 (1968)

25. GÖBEL, P.
Über eine Methode zur Bestimmung der Insulinbindungskapazität
6. Symp. der Dtsch.Ges.für Nuclearmedizin
Stuttgart (1968)

26. HEIDELBERGER M., A.J. WEIL, H.P. TREFFERS
The interrelation of complement with antigen-antibody compounds and with sensitized red zells
J. Exper.Med. 73, 695 (1941)

27. HEREMANS, J.F. and J.P. VAERMAN
Beta$_2$A-Globulin as a possible carrier of allergic reaginic activity
Nature 193, 1091 (1962)

28. KERP L., S. STEINHILBER, F. KIELING und W. CREUTZFELD
Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Insulinallergie und Insulinresistenz
Dtsch.Med.Wschr. 90,Jg. 806-814 (1965)

29. LOVELESS M.H. and J.R. CANN
Distribution of allergic and blocking activity in human serum protein fractionated by electrophoretic convection
Science, 17, 105 (1953)

30. LOWELL F.C.
Evidence for the existence of low antibodies for crystalline insulin
Proc.coc.Exp.Biol.Med. 49, 167 (1942)

31. LOWELL F.C.
Immunologic studies in insulin resistance
I. Report of a case, exhibiting variations in resistance and allergy to insulin
J.Clin.Invest. 23, 225 (1944a)

32. LOWELL F.C.
Immunologic studies in insulin resistance
II. The presence of a neutralizing factor in the blood exhibiting some characteristics of an antibody
J.Clin.Invest. 23, 233 (1944b)

33. MANCINI G., J.P. VAERMAN, A.O. CARBONARA and J.F. HEREMANS
A single-radial-diffusion method for the immunological quantitation of proteins
Proc. XI. Coll. Protides of the Biologica Fluids 370-373 Amsterdam (1964)

34. MARGHESCU S.
Über die quantitative Bestimmung der Immunglobuline und der Komplementaktivität im Blutserum bei Dermatosen
Arch.f.klin. u. experimentelle Dermatologie 231, 120-129 (1968)

35. MITCHELL M.L.
Interaction of radioinsulin with serum proteins in vitro and with liver in vivo among diabetic and nondiabetic patients
J.clin.Endocr. 23, 1001-1012 (1963)

36. MÜLLER H.E. und J. MÜLLER - VON VOIGT
Quantitativ-immunologische Serumproteinbestimmungen bei verschiedenen Krankheitszuständen
Dtsch.Med.Wschr. 93, 216-218 (1968)

37. ODENTHAL H.
Entzündung und Bluteiweißkörper
G. Thieme Stuttgart (1958)

38. PARDOE G.I. und G. UHLENBRUCK
Anaphylaktische Antikörper
Dtsch.Med.Wschr. 94, 1248 (1969)

39. PFEIFFER E.F.
Die Immunologie des Insulins
aus: Pfeiffer E.F. und Mitarbeiter: Handbuch des Diabetes mellitus Bd. 1
J.F. Lehmanns Verlag München 1969

40. PORATH J. und P. FLODIN
Gel Filtration: A method for desalting and group separation
Nature, 183, 1657-1659 (1959)

41. RIVERA J.V., E. TORO-GOYCO and M.L.MATOS
Molecular Sieve in the study of plasma proteins
Amer.J.Med. Sci 37, 249 (1965)

42. SCHEUERLEN P.G.
Zur allgemein-klinischen Bedeutung von Serumeiweißveränderungen, besonders des $Alpha_1$- und $Alpha_2$-Globulins
Zschr. Klin.Med. 152, 500 (1955)

43. SCHEUERLEN P.G.
Differentialdignostische Bedeutung von Serumeiweißuntersuchungen
Der Internist 9. Jahrg. 2.Heft 56-63 (1968)

44. SCHMIDT H.
Die Konglutination, das Komplement in Fortschritt der Immunitätsforschung
Darmstadt, D. Steinkopff, (1959)

45. SCHULTZE H.E., G. SCHWICK
Quantitative immunologische Bestimmung von Plasmaproteinen
Clin.chem.Acta 4, 15 (1959)

46. SCHUMACHER G.
Serumproteinveränderungen nach gynäkologischen Operationen unterschiedlichen Schweregrades als Modell posttraumatisch-aseptischer Entzündungen
Habilitationsschrift Tübingen (1962)

47. SCHWAB L., F.C. MOLL, F. HALL, H. BREAN, M. HAWN and A.C. JANEWAY
Experimental hypersensitivity in the rabbit. Effect of inhibition of antibody formadion by X-radiation and nitrogen mustards on the histologic and serologic sequence and on the behavior of serum complement, following single large injections of foreign proteins
J.Exper.Med. 91, 505 (1950)

48. STAROSELZEWA L.K.
Verschiedene Insulinformen und ihre Rolle beim Ablauf der Zuckerkrankheit
2.Intern.Donausymposium über Diabetes mellitus
Band I, 397-398 (1971)

49. WIRSCHING W.
Quantitativ-immunologische Serumproteinbestimmung nach Gelfiltration bei der Insulinallergie einer Diabetikerin
Inaug. Dissert. Tübingen (1971) im Druck

50. WUHRMANN F. und C.H. WUNDERLY
Die Bluteiweißkörper des Menschen
3. Auflage B. Schwabe & Co. Verlag Basel/
Stuttgart (1957)

51. YAGI, Y., P. MAIER, D. PRESSMAN, C.E. ARBESMAN,
R.E. REISMAN, A.R. LENZER
Multiplicity of insulin binding antibodies in
human sera presence of antibody activity in Gamma,
$Beta_{2A}$ and $Beta_{2M}$-Globulins
Immunology 90 m-5 (1963)

Herrn Professor Dr. P. Göbel möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas, seine zahlreichen wertvollen Hinweise und seine Hilfsbereitschaft herzlich danken.

Herrn Professor Dr. F. Heni danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

Am 21. Mai 1939 wurde ich, Thomas Bettray, als Sohn des Zahnzarztes Dr. Wilhelm Bettray und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Bake in Uedem Kreis Kleve geboren. Ich bin das zweite von fünf Kindern. Nach Volksschulbesuch in Uedem besuchte ich das Staatliche Gymnasium in Emmerich, wo ich im März 1958 das Abitur bestand.
Von 1958 bis 1964 leistete ich 6 Jahre Dienst als Soldat bei der Bundeswehr.

Im Sommersemester 1964 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Universität Würzburg. Im April 1967 legte ich dort die zahnärztliche Vorprüfung ab. Im Mai 1967 heiratete ich Hede Irion aus Balingen.
Ab Sommersemester 1967 studierte ich an der Universität Tübingen, wo ich am 18. Dezember 1969 das zahnmedizinische Staatsexamen ablegte.

Seit Januar 1970 bin ich als zahnärztlicher Assistent tätig.